

FÉSÜS LÁSZLÓ

A természetes sejthalál titkai



Fésüs László
orvos, biokémikus
az MTA rendes tagja

„A halál törvény, nem büntetés” – SENECA

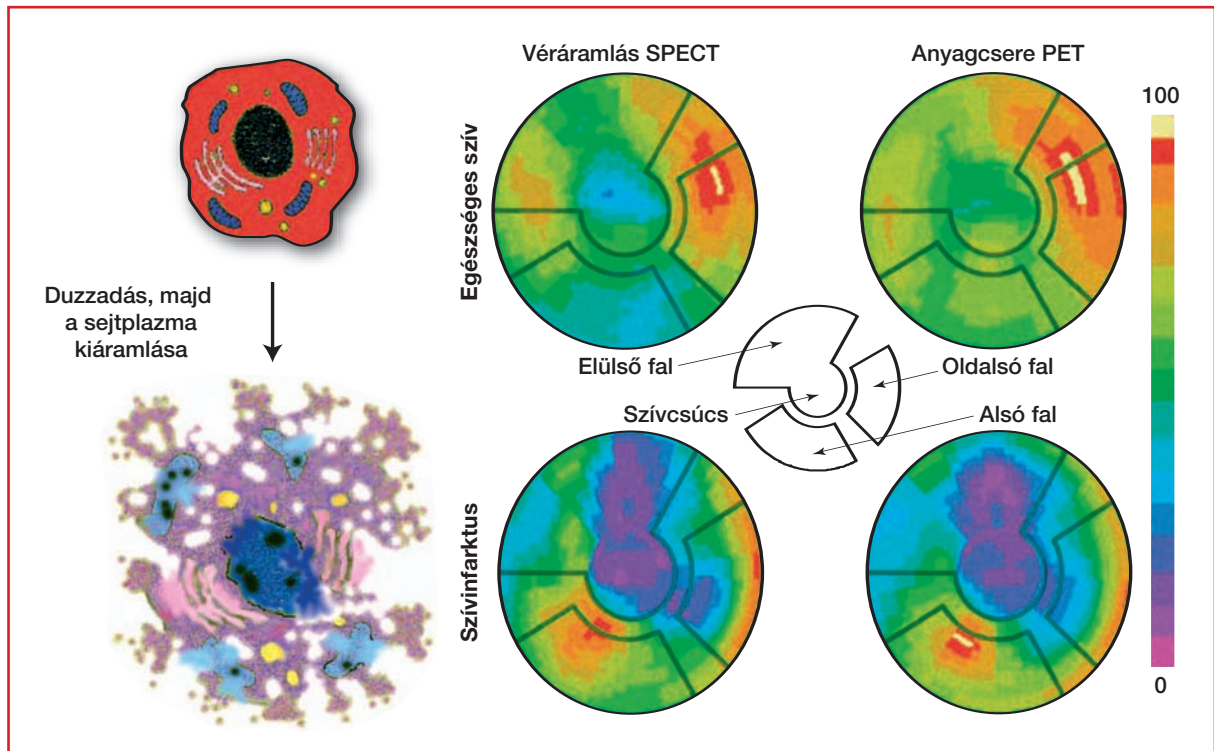
Sejtjeink számára a halál természetes döntés, amely magában hordozza a megújulást, az alkalmazkodás esélyét. Az élő szervezetek, így az emberi test létezésének elengedhetetlen feltétele a természetes sejthalál, ami naponta akár sok milliárd sejt elvesztését is jelenti. Ez történhet programozott módon, mint az embrió fejlődésekor. Sok esetben a félig elhalt sejteknek életfontos funkciója van – így többek között a bőr védőfunkciójának biztosításában. A sejtek természetes elhalásának leggyakoribb formáját a tudományos köznyelv találóan apoptózisnak nevezi (a görög szó a falevelek hullását jelenti). Ennek a sokáig intenzíven nem vizsgált sejtelmes jelenségnek a molekuláris titkai egyre jobban feltárulnak előttünk. Az elhalást elindító jel jöhet a külső környezetből sejthalál-receptorokon át, kiindulhat a sejtmagból, a belső membránokból, de ezeket a jeleket a sejthalált gátló molekulák állandóan ellenőrzik, így biztosítják az életfunkciókhoz szükséges sejtek túlélését. A megismert sejthalálgének és -fehérjék befolyásolása nagy és súlyos betegcsoportokban – amikor az elhalásra ítélt sejtek nem halnak el (daganatok), vagy olyanok is elhalnak, amelyek funkciója az egyed számára elengedhetetlen (AIDS, idegrendszeri leépülések) – egészen új gyógyítási le-

1947-ben született. Sárospatakon érettségizett, majd 1972-ben a Debreceni Orvostudományi Egyetemen diplomázott. 1978-ban az orvostudomány kandidátusa, 1988-ban a biológiai tudomány doktora lett; 2004-től az MTA rendes tagja.

Pályáját a DOTE Kórélettani Intézetének tanársegédjeként kezdte. 1993-tól tanszékvezető egyetemi tanár, 1995–1999 között tudományos rektorhelyettes, majd rektor (1999–2001); jelenleg a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának elnöke.

Több jelentős szakfolyóirat szerkesztőbizottságának tagja. 1995–2000 között az Európai Sejtbiológiai Társaság alelnöke. Jelentősek eredményei és közleményei (145 közlemény, 14 könyvrészlet, 5 szabadalom szerzője). Tudományos iskolát teremtett.

Főbb kutatási területei: a sejtbiokémia, a fiziológiás sejthalál (apoptózis), a transzglutaminázok. Kezdetben az immunrendszer és a véralvadás kapcsolatát vizsgálta. A természetes sejthalál és az apoptózis molekuláris mechanizmusának részleteit, azon belül a fehérjéket kereszt-kötő enzimek szerepét közel húsz éve tanulmányozza. Több európai sejthalál-kutatási programot koordinál.



A sejthalál kóros formája:
a nekrosis (DE OEC, Nukleáris
Medicina Tanszék)

hatásokat teremt. Így válik ismereteinkben az elmúlást jelző sejthalál az alapvető életfunkciók részévé, terápiás célponttá és hatékony eszközzé az orvostudomány kezében.

Orgellum:

a sejteket alkotó kis szervecskék, így például a mitokondrium, az emésztést végző liszoszómák és mások.



Debrecen címere: a főnixmadár

Bevezetés

A halál szó az embert általában borzongással tölti el. Tragédiák, tömegszerencsétlenségek, természeti katasztrófák, szeretteink elvesztése jut eszünkbe. Az előadásban sokszor fog szerepelni ez a szó, de hangsúlyozottan nem negatív értelemben. Azt kívánom bemutatni, bizonyítani, hogy a sejthalál, azaz az egyes sejtek nagyszámú elhalása az élet elengedhetetlen része napi szinten, vagyis hogy a sejtek számára természetes döntés a halál.

Mielőtt azonban erre rátérnék, tisztázni szeretném, hogy a sejthalál kóros formája, amit nekrosisnak nevez az orvostudomány, nem témája előadásomnak. **Nekrosis** esetében a szövetek sejtjeinek egy nagy csoportját kóros hatás éri, nem tudják fenntartani szerkezetüket, elveszítik ion- és vízháztartásuk egyensúlyát, hirtelen szétesnek, kipukkadnak, tartalmuk kiömlik, gyulladást váltanak ki, passzív módon elhalnak – ha mindez egyszerre sok sejttel történik, az az életet fenyegetheti, szerencsés esetben viszont a folyamat hegképződéssel végződik. Klasszikus példája ennek a szívinfarktus, amikor a szívizom vérellátása és ezzel oxigénellátása megszűnik, a szívizomsejtek nekrozissal elhalnak. Ha látványos hasonlattal akarunk élni, jusson eszünkbe a tűzvész, például az erdőtüz pusztító ereje. A tűz után is újrakezdődhet az élet, amit városom, Debrecen címérében a főnixmadár jelképez,

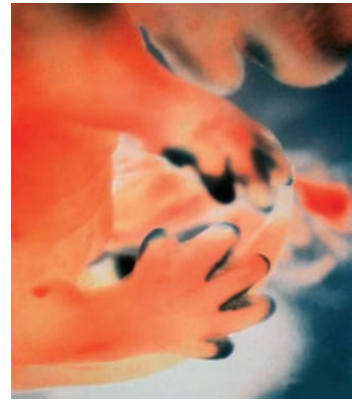
utalva a nagy tűzvészek után újraéledő város erejére. Az élővilágban állandóan zajló természetes sejthalál megközelítően sem olyan drámai erejű, mint a kóros elhalást jelképező tűzvész, ugyanakkor elmondhatjuk, hogy szinte pillanatonként igényli és segíti az újjászületést.

Apoptózis: falevelek hullása

A *programozott sejthalál* esetében a sejtek mindig ugyanazon a helyen és időben, genetikailag meghatározott program szerint halnak el. Az embrió fejlődése, az egyes szervek formálódása során például sok esetben van erre szükség; a sejthalál itt az élő anyag „szobrászaként” határozza meg az egyed külső sajátosságait.

A természetes módon elhaló sejtek félig vagy teljesen elhalt állapotban igen fontos funkciót is elláthatnak. Erre az egyik igen jó példa a bőr, amelynek alsó rétegében a sejtek osztódnak, majd egy hónapos utazás során felfelé haladva a bőr különböző rétegeiben fokozatosan elhalnak, elvesztik magjukat és különböző **organelle**ikat, végül az így elszarusodó laphám legfelső rétegében fehérjékkel és zsírokkal speciális módon megerősített lapocskákként fedik be és védik külső felületünket, majd szétszóródnak a környezetünkbe.

Sejteink a felnőtt szervezet minden szövetében folyamatosan halnak el és pótlódnak. Ennek a folyamatnak a során leválnak környezetükről, zsugorodnak, a maganyag, a DNS lebomlik, és a sejttesttel együtt feldarabolódik. A sejt darabokat, testecskéket a környező sejtek igen gyorsan bekebelezik, gyakran egészen nagy számban, hogy teljes mértékben kémiai alkotórészekre bontsák, amelyeket a szervezet újrahasznosít. Az itt leírt



Programozott sejthalál az embrióban
© Nature Reviews, 1997

Nekrózis:

a sejthalál kóros formája, mely a sejteket érő súlyos környezeti hatásra (sérülés, hő, mérgek, oxigén- vagy tápanyaghiány stb.) következik be. Általában a sejtek nagy tömegét érinti, gyulladást vált ki, hegképződéssel gyógyul (az eredeti szöveti funkció elvész).

Sejthalál a biológiai funkcióért: a bőr

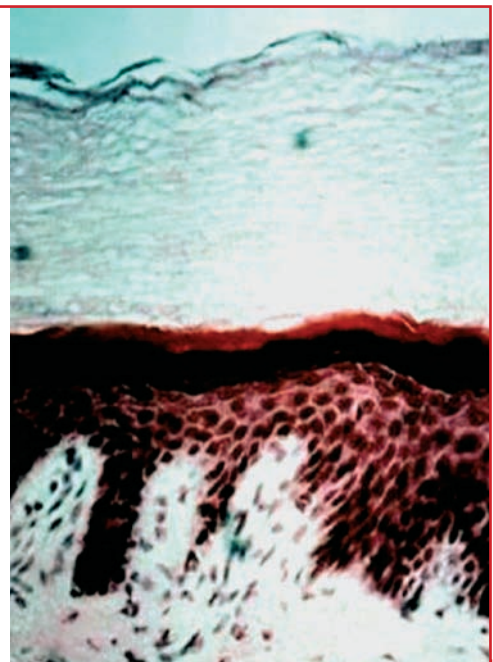


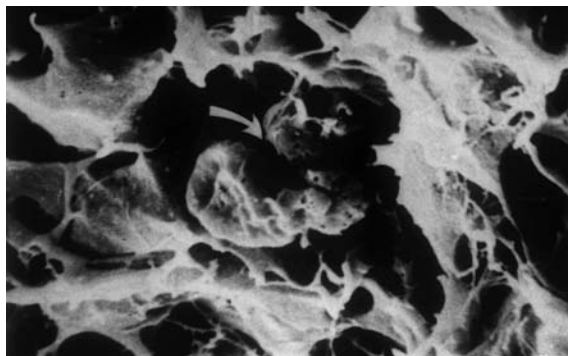
Leváló sejtek

Elhaló sejtek

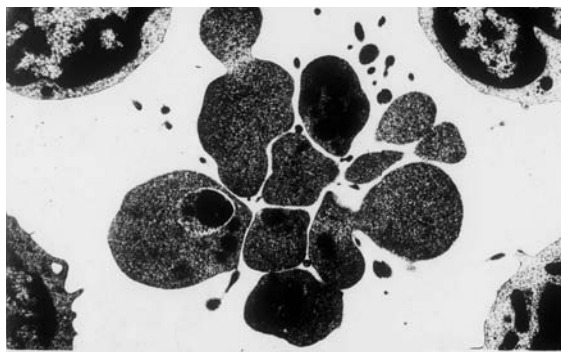
Tüskés sejtek

Osztódó sejtek

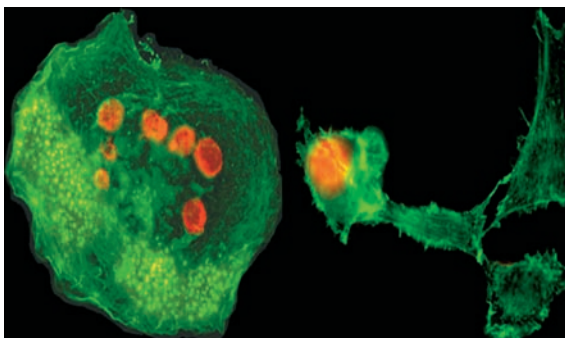




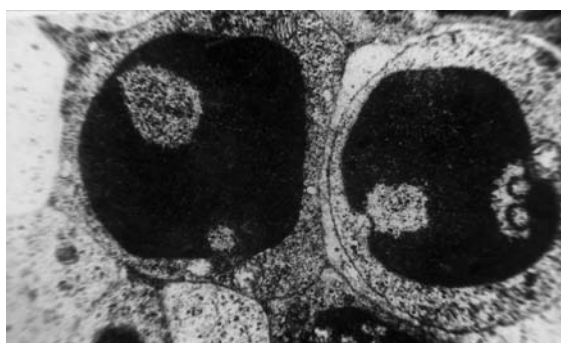
Leválás



Darabolódás

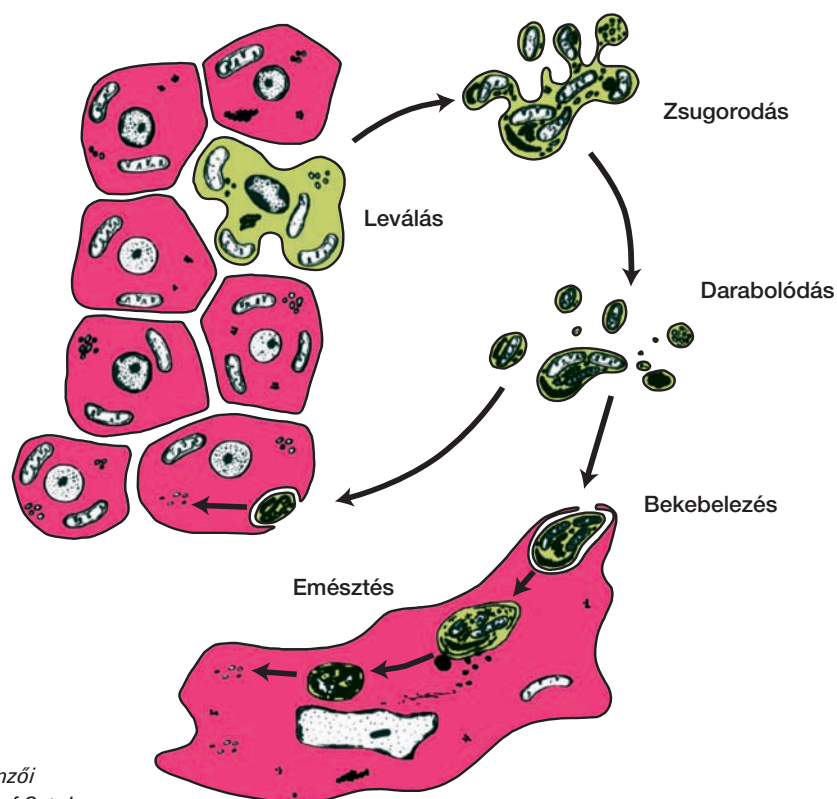


Bekebelezés



DNS-emésztés

Összefoglaló



Az apoptózis alaki jellemzői
 © International Review of Cytology,
 Gordon Research Conferences

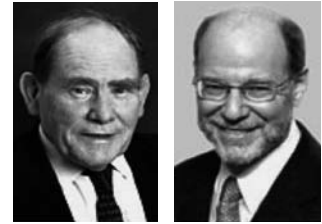
folyamat néhány óra alatt lezajlik, az elhalt sejtek belső alkotórészei nem kerülnek a környezetbe, gyulladás és heg képződése nélkül gyakorlatilag nyomtalanul eltűnnek.

A sejthalál ezen alaki sajátosságai a hetvenes évek elején a brit kollégákat a falevelek hullására emlékeztették, ezért a falevélhullást jelentő régi görög szóval apoptózisnak keresztelték el. Az **apoptózis** terminus gyakran szolgál valamennyi természetes sejthalálforma megnevezésére. A továbbiakban az egyszerűség kedvéért én is egymást helyettesítő módon használom a két kifejezést.

Sejthalálgének

Bizonyára az eddigiekből is kitűnt, hogy az apoptózis igen fontos biológiai jelenség. Azt gondolhatják, hogy molekuláris részleteinek tisztázása már hosszú ideje az orvosi biológiai kutatások hangsúlyos részévé vált. Pedig nem így van. Hosszú ideig még leírása után sem fogadták el létező jelenségnek, illetve nem tették fel a kutatók maguknak a kérdést: Mi történik a rengeteg, naponta születő új sejttel szervezetünkben? Jól mutatják ezt a témával foglalkozó közlemények: számuk csak a kilencvenes évek elején kezdett el növekedni, majd drámaian megugrott; napjainkban már eléri az évi tizenkét-tizenhárom ezret. A kezdeti tartózkodást részben magyarázhatja egyfajta idegenkedés a halál biológiájának kutatásától, és persze az is, hogy igen nehéz olyan sejtjelenséget vizsgálni, amely az adott szövetben legtöbbször a sejtek jóval kevesebb mint egy százalékát érinti.

A fordulópontot kétségkívül a sejthalál-gének felfedezése jelentette, ami egyértelművé tette, hogy az apoptózis – szemben a nekrozissal – a sejtek aktív részvételével zajló folyamat. Sydney Brenner, John E. Sulston és H. Robert Horvitz 2002-ben orvosi Nobel-díjat kapott ennek az intellektuális keretnek a megalapozásáért. Brenner vezette be a *Caenorhabditis elegans* fonálférget a sejtbiológiai jelenségek modellszervezeteként, Sulston tárta fel, hogy ebben az „elegáns” szervezetben az ezer körüli sejt mindegyikének a sorsa külön-külön vizsgálható, a sejtorsókat gének határozzák meg, és a sorsok egyike meghatározott sejtek esetében mindig sejthalál. Horvitz érdeme a sejthalál-gének, az úgynevezett **ced** (*cell death*) **gének** funkciójának felismerése mutánsok segítségével; ezek a gének felelősek a halálos ítélet meghozataláért, az ítélet végrehajtásáért, az elhalt sejtek bekebelezéséért, majd teljes elbontásáért. Ha normál és *ced-3* mutáns időben felgyorsított egyedfejlődését nézzük, az öltő géntermék hiánya – ami egyébként fehérjebontó enzim, **proteáz** – a halálra ítélt sejtek túlélését eredményezi, azt is mondhatjuk, hogy a kivégzés elmarad. Ma már tudjuk, hogy e sejthalál-gének emberi megfelelői vezénylik a szervezetünkben zajló természetes sejt-halálokat, vagyis hogy az gének által kódolt halálprogram. Megismertük szinte valamennyi sejthalál-gén termékének funkcióját is. A sejthalál „kivégző” fehérjéi visszafordíthatatlan biokémiai reakciókat (fehérjebontás és -keresztkötés, DNS-bontás) katalizálnak, de bekapcsolásuk igen szigorúan



Sydney Brenner

H. Robert Horvitz



John E. Sulston



Orvosi Nobel-díj, 2002



Az elegáns fonálféreg

Apoptózis:

a természetes sejthalál egyik formája jellegzetes alaki jellemzőkkel. Az elnevezés a régi görög nyelvből származik, ahol a falevelek hullását jelentette. A modern görögben a szó hajhullást jelent.

ced-gének:

„cell death”, vagyis halálgének. A *Caenorhabditis elegans* fonálféregnek (amelyben minden egyes sejt sorsát ismerjük, és minden génjének a bázissorrendjét feltárták) mutációval megismert, majd később funkcionálisan is jellemzett azon génjei, amelyek a sejtek programozott elhalását szabályozzák. A gén leírásakor a géntermék-fehérje biokémiai funkciója nem volt ismert; ma azonban már ismerjük: például a ced-3 ölő gén egy kaszpáz-enzimet kódol, vagyis fehérjét hasító proteázt.

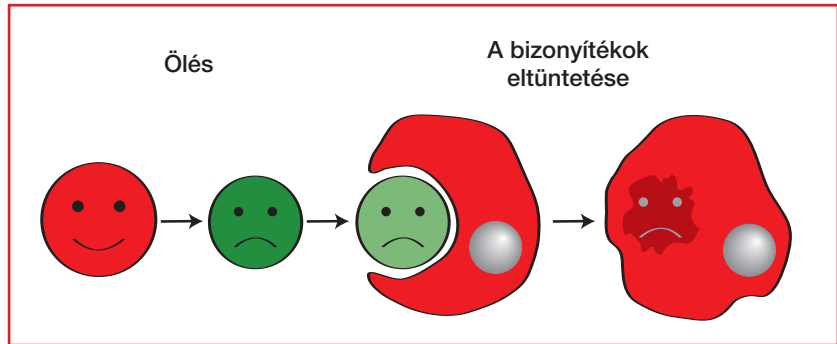
Proteázok:

fehérjéket bontó enzimek.

bcl-2:

a „B cell lymphoma 2” angol elnevezés rövidítése. Eredetileg onkogénnek írták le, ami B-sejtes nyirokeredetű tumort okoz. Később derült ki, hogy génelváltozások miatti kórosan magas szintje a sejtekben azért vezet tumorok kialakulásához, mert funkciója az apoptózis gátlása: ha sok van belőle, akkor is megakadályozza a sejthalált, amikor annak a szervezet egésze érdekében be kellene következni.

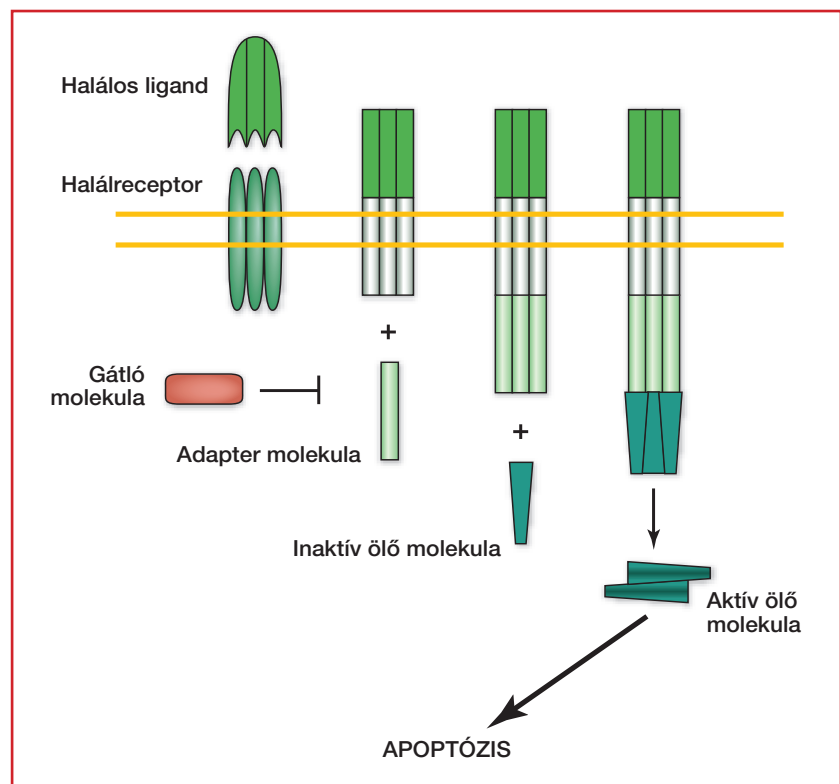
A halálreceptor útvonala

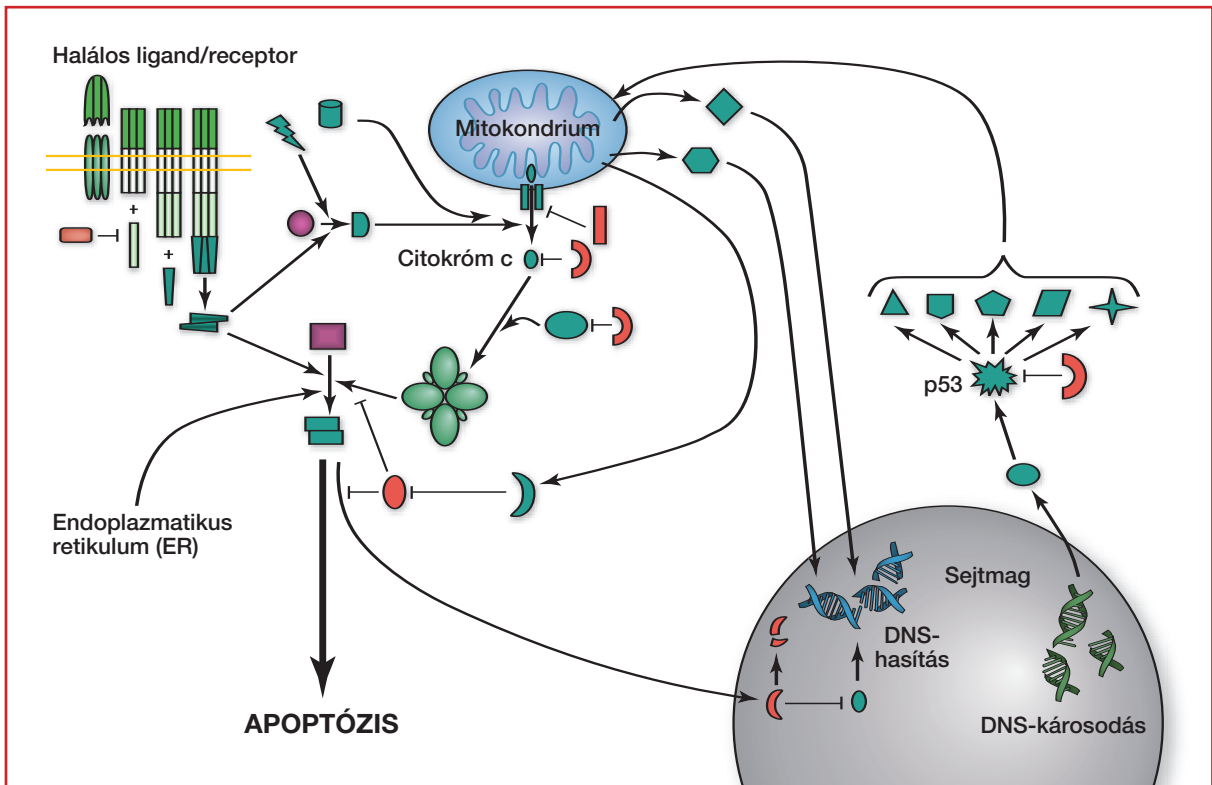


szabályozott. A szabályozás alaplogikája a legegyszerűbb szervezettől az emberig végeredményben ugyanaz. Az ölő fehérje (a ROSSZ) inaktív állapotban van, aktiválódásához adapter fehérje (a TETTESTÁRS) szükséges, amelyet a sejthalált gátló fehérje (a JÓ) tart megkötve. Az indító fehérje (a DÖNTŐBÍRÓ) leválasztja a gátlót az adatterről, ami így szabadon képes a kivégző fehérje működésbe hozatalára, és a sejthalál megtörténik.

Mi indítja el az apoptózist?

A biológiai törzsfajlás során az apoptózis molekuláris mechanizmusa – miközben megőrizte az ismertetett alapvető elemeket – egyre komplexebbé vált, alkalmazkodott a sejtek alakjában és funkcióiban megnyilvánuló sokféleséghez.





A sokféleségre jó példa az előadás korábbi részében említett programozott sejthalál vagy az elszarusodó laphám; de az is, hogy például az emberben már 21 fajta sejthalál ellen védő JÓ (a **bcl-2** nevű fehérjecsalc tagjai) és 14 fajta ölő ROSSZ (a **kaspáz** nevű fehérjebontó család tagjai) molekulafajta működik!

Mindezen túlmenően a sejtek különböző részeiből (külső és belső membránok, **mitokondrium**, sejtmag) indulhat el a halálos döntés. A sejtek külső felszínén halálreceptorok lehetnek, amelyek a megfelelő **ligand** kapcsolódása után elindítják az apoptózist. Az immunrendszer sejtjeinek túlzott elszaporodását vagy hatását ilyen halálos receptorok működése korlátozza. Vannak például úgynevezett privilegizált szöveteink, amelyek az immunrendszertől elrejtve fejlődnek (ilyen például a szem vagy a here-szövet), és ha mégis odatéved egy, a szövetet megtámadni készülő immunsejt, azt halálreceptorán át a szöveti sejtek azonnal apoptózissal megölik. Az egyébként energiatermelésre szakosodott mitokondriumból elinduló sejthalál jellemzője, hogy a halálos jelre kiszabadul belőle a vastartalmú **citokróm c-molekula**, és cselekvőképessé teszi az adapter molekulát. Az elhalást megelőzően a pöttyös (mitokondriális) eloszlás diffúzzá válik, mert a molekula a mitokondriumokból kijutott a sejtek citoplazmájába, elindítva az elhalást. A **sejtmagból** kiinduló apoptózis biztosítja, hogy ha a génállományt károsodás éri – ez bizony igen gyakran előfordul például besugárzás vagy kémiai anyagok hatására – és a DNS-javító rendszer nem tudja az egyébként súlyos következményekkel (például rákos sejtburjánzás elindításával) járó hibát kijavítani, akkor a sejt haljon el, mert ez az érdeke a szervezet egészének.

A halál négyféle útja a sejtekben

Kaspáz:

a fehérjéket azok aszparaginsavja mellett hasító olyan fehérjebontó proteáz enzim, amelynek aktív centrumában cisztein aminosav található. Az emberben legalább tizennégy kaspázfajta van. Ezek egy része nem a sejthalálban, hanem a gyulladásos válaszban vesz részt. A sejthalál-kaspázok kölcsönhatásban más fehérjékkel saját magukat aktiválják hasítással, majd életfontos fehérjék hasításával vesznek részt a sejtek ölésében.

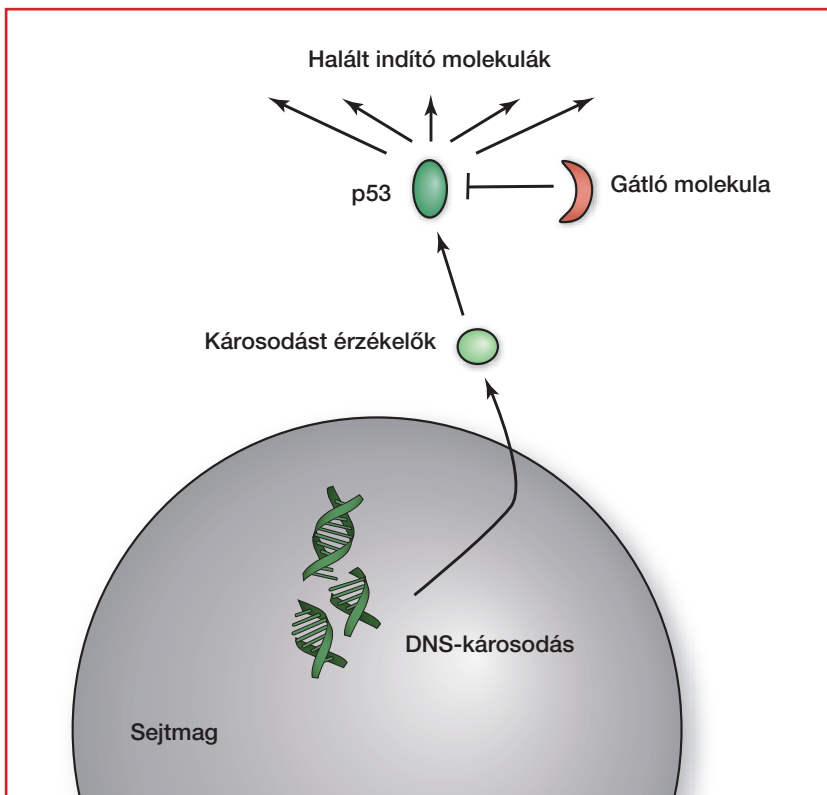
Halál a sejtmagból

Mitokondrium:

a sejtek citoplazmájában található, kettős membránnal körülvett organelum. Egy sejtben általában legalább több tucat mitokondrium van, amelyekben meghatározott biokémiai reakciók zajlanak (pl. az ATP szintézise a légzési láncsal összekapcsolva, a citrát-kör stb.).

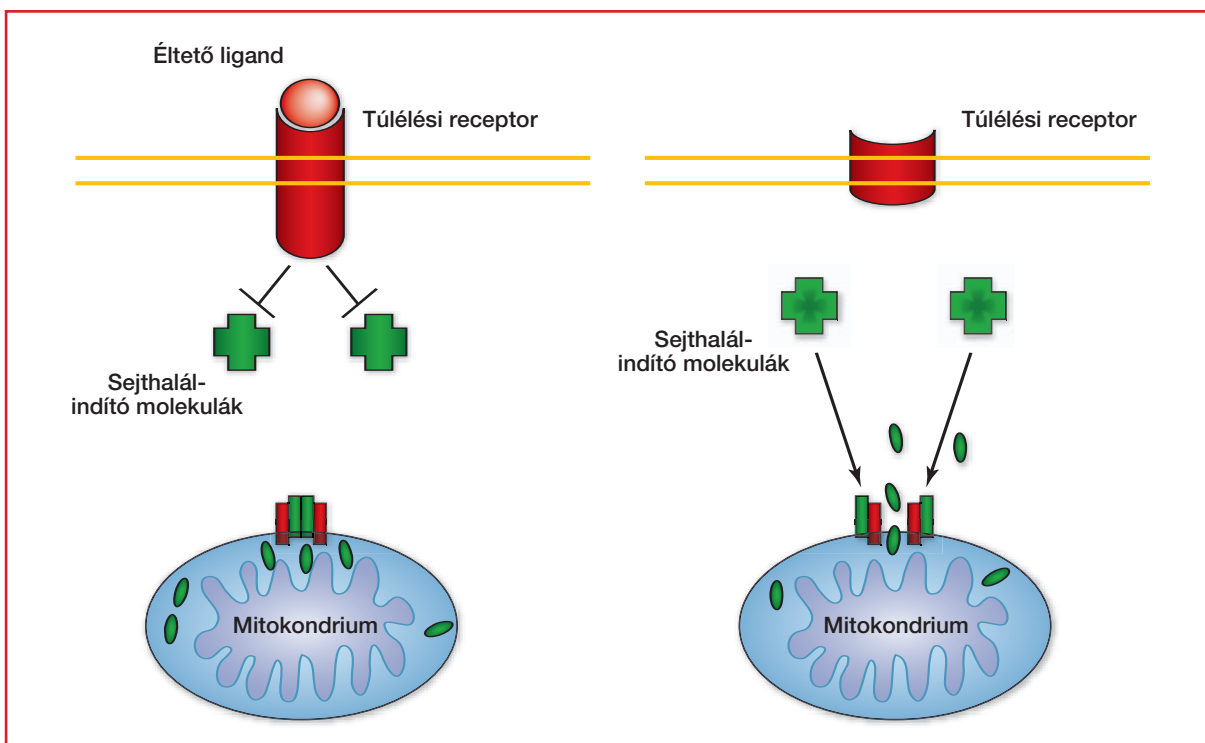
Receptor:

a sejt felszínén vagy belsejében található jelfogó molekula vagy molekuláris felszín, amelyhez ligand, vagyis vele kölcsönhatásba lépő molekula kapcsolódik, és ennek biokémiai, élet-tani következménye van.



Míg az előző esetekben az apoptózis oka valamilyen halált okozó tényező megjelenése a sejtek környezetében vagy különböző részeiben, az esetek igen jelentős részében a túlélést biztosító tényezők eltűnése vezet sejthalálhoz. Különösen az idegrendszer és az immunrendszer jellemzője, de más

Az életben tartó sejtörnyezet



szövetek és sejtpopulációk esetében is elmondható, hogy a sejteikben állandóan ott vannak tetre készen a sejtek elölésére képes molekulák, melyeket az azok környezetében lévő *túlélési faktorok* akadályoznak meg tetük elkövetésében. A **neuronális növekedési faktor** az idegsejtek esetében fehérjék foszforral történő módosításával működtet éltető jelátviteli pályát; ha a faktor koncentrációja lecsökken, nincs túlélési jel, az apoptózis bekövetkezik.

Itt érdemes szólni a *luxus-sejttermelés* igen érdekes jelenségéről is. A szervezetünk sok esetben túlbiztosít, jóval nagyobb számú sejt születik, mint amennyire normál körülmények között igény van, és csak akkor mentjük meg ezeket az apoptózistól, ha váratlanul nagy szükség van rájuk. Jó példa erre, hogy az embrionális fejlődés során a szükségesnél jóval több agysejt születik, és csak tíz-húsz százalékukat éltetjük túl – válogatva a bőséges kínálatban. A csontvelőben is nagy feleslegben képezünk vörsejteket, amelyek néhány órán belül elhalnak, amennyiben nincs rájuk szükség; ha viszont hirtelen vérvesztés történik vagy gyulladás keletkezik, azonnal rendelkezésre állnak, hiszen csak túl kell őket éltetni.

Az elhaló és az élő határfelülete

Vajon milyen nagyságrendben halnak el sejtek a felnőtt emberi szervezetben naponta? Ehhez tisztáznunk kell, hogy mi, emberek hány sejtől állunk. A könnyebbség kedvéért viszonyítsuk ezt a számot az emberiség létszámához, ami, mondjuk, hatmilliárd. Bármilyen meglepő, az emberi sejtek száma ennek százezerszerese. Ennek ezredrésze hal el naponta, ami még mindig az emberiség létszámának százszorosa. Ez persze az átlag, van olyan szövetünk, ahol az elhalás aránya kisebb, és van, ahol nagyobb.

A nagyszámú folyamatos sejtelhalás tehát mindennapi velejárója szerveink, szöveteink életének, vagyis igen nagy tömegű sejtet kell naponta észrevétlenül eltávolítanunk. Ebből következik, hogy folyamatosan veszélyes

Ligand:

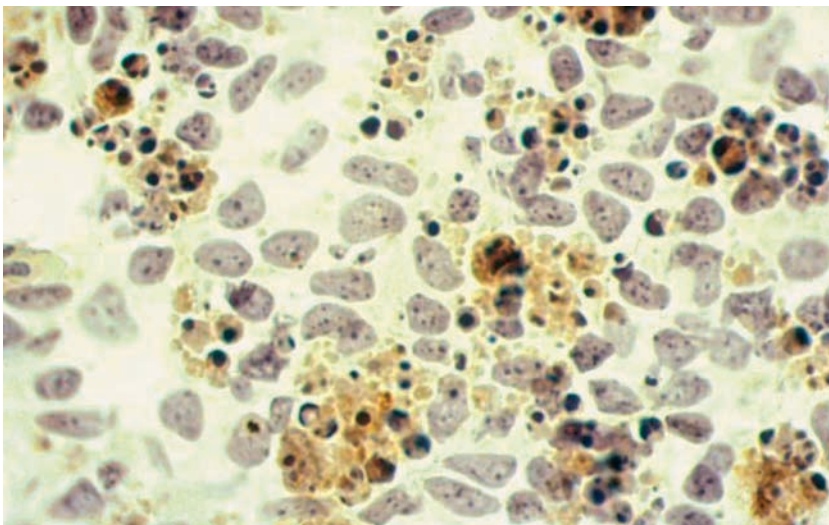
olyan kis- vagy nagyméretű molekula, amelynek a sejtek vagy molekulák felszínén, vagy a sejteken belül specifikus kötőhelye van. Az ilyen kötőhelyeket a sejtek vonatkozásában receptoroknak nevezzük.

Citokróom c:

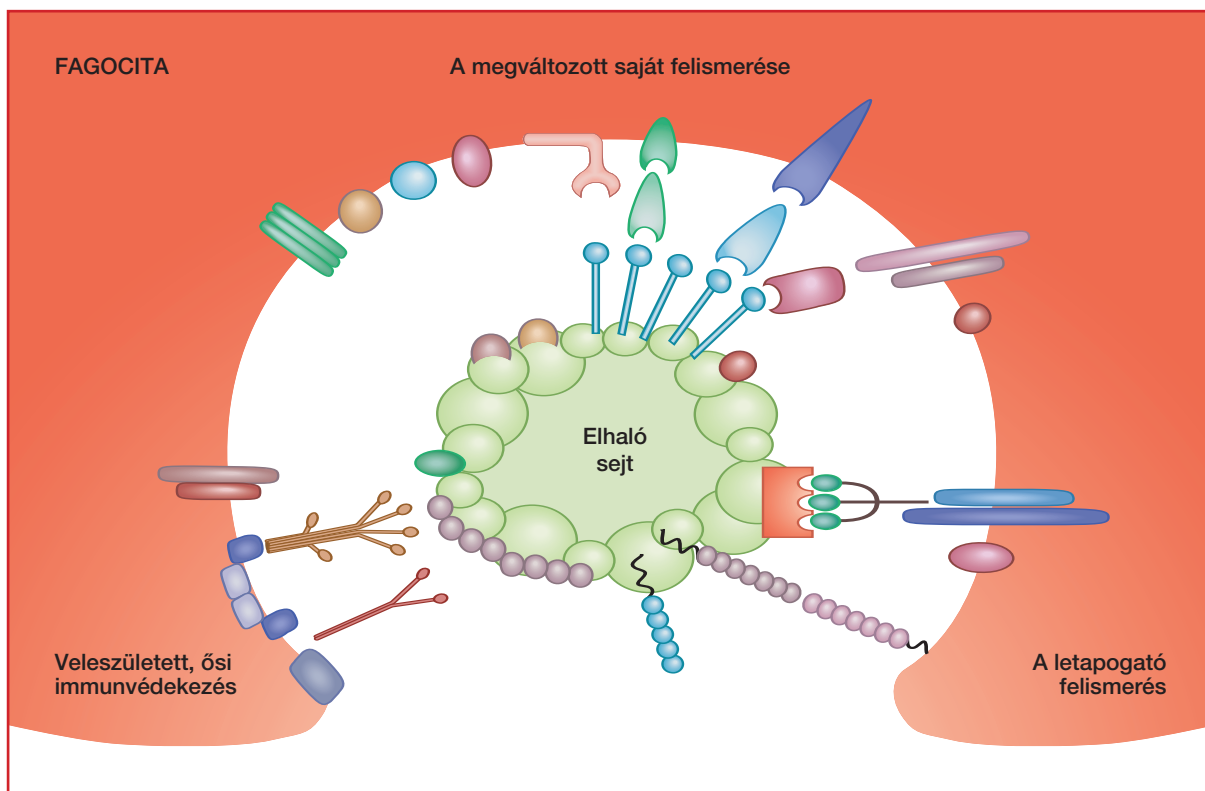
hemtartalmú fehérje a mitokondrium belső membránjának külső felszínén. Részt vesz a terminális oxidáció, vagyis az ATP-termelés előkészítésében, a respirációs lánc egyik tagja. Az apoptózis egyes formáiban az elhalást elindító hatásokra kiszabadul a mitokondriumból, és a sejtek citoplazmájában aktiválja az ölő fehérjét.

Neuronális növekedési faktor:

az idegrendszer sejteinek túlélését, bizonyos körülmények között azok szaporodását kiváltó tényező. A faktor, hasonlóan a többi növekedési faktorhoz, a sejtek felszínén lévő receptorhoz kötődik, hatását a receptorhoz való kötődéssel kiváltott biokémiai jelek biztosítják.



Az elhaló és az élő határfelülete



A harmadik szinapszis
© Nature Reviews

Foszfatidilszerin:

fosfolipid-molekula, amelyben a glicerinvázhoz két zsírsavlánc és egy szerin kapcsolódik. A sejtek kétrétegű külső membránjában normál körülmények között a belső rétegben található. Az apoptózis kezdetén a külső rétegbe kerül, és ezzel az elhaló sejteket felismerhetővé teszi.

Szinapszis:

az a felszín, ahol az idegi impulzus az egyik idegsejtről átjut a másikkra átvivő (neurotranszmitter) molekulák segítségével.

felszín keletkezik az élő és az élettelen határán, amit ellenőrizni, kontrollálni kell. A helyzet még ettől is bonyolultabb, mert az elhalás legkisebb jelét mutató sejteket a környező sejtek vagy a professzionális eltakarító sejtek folyamatosan megérintik, letapogatják: figyelik, hogy azok időközben meg gondolták-e magukat: életben maradnak vagy visszafordíthatatlan az elhalásuk. Az utóbbi esetben az eltakarító sejtek elindítják a bekebelezés folyamatát, amire időközben fel is készülnek. Az elhaló sejtek már igen korán jelző molekulákat küldenek az őket később bekebelező és eltüntető sejtek felé, így azok felkészülnek az eltakarítói feladatra, még vissza is hatnak az elhaló sejtekre, gyorsítva az apoptózis folyamatát.

Az elhaló-élő határfelületi felszínen igen sok molekuláris játékos jut szerephez. Az elhaló sejtek felszínén megjelennek a felismerésüket lehetővé tevő molekulák: a leghíresebb a kettős membrán külső oldalán ekkor megjelenő **foszfátidilszerin** lipid-molekula. A bekebelező sejteken sokféle receptornak van szerepe, amelyek nemcsak megkötik az elhalt sejteket, hanem jeleket továbbítanak a sejtek bekebelező mozgásának elindítására, a gyulladások keletkezésének meggátolására, az immunválasz szabályozására. Ma már ezt a határfelületet jelentősége miatt a harmadik **szinapszis**nak is nevezzük a jól ismert idegrendszeri szinapszis és az immunválaszban meghatározó, antigént bemutató szinapszis után. Nem volt tehát meglepő, amikor kiderült, hogy az itt bemutatott szinapszis működési zavarai betegségeket, autoimmun kórképeket okoznak: ha a bekebelezés nem elég gyors és nem tökéletes, akkor az apoptotikus sejtek szétesnek, és a bekebelező sejtek gyulladást indítanak, a saját szöveteinkkel reagáló reakció kezdődik – súlyos kórképeket eredményezve.

Az apoptózis meghatározza a sejtpopulációk nagyságát

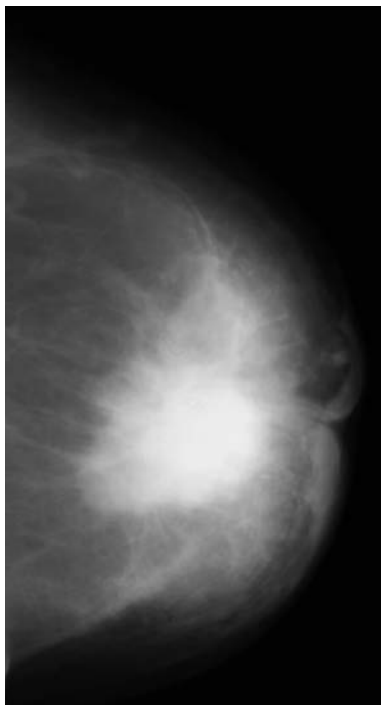
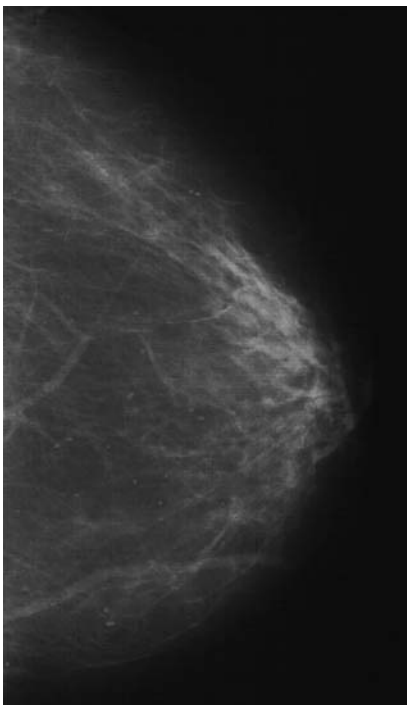
Mindannyiunk számára logikus: a felnőtt emberi szervezet működésének alapfeltétele, hogy a különböző szerveinkben és szöveteinkben a sejtszám megközelítőleg állandó legyen. A naponta születő új sejtekkel azonos számú sejteknek el is kell halnia; és ahogyan azt az előadás korábbi részében említettük, ez a szám igen nagy. Különösen nagyszámú sejt születik és hal el a bőr alaprétégeiben, a csontvelőben és a vérben, valamint a bélhámokban.

Tapasztalatból tudjuk azonban, hogy a bonyolult rendszerek sérülékenyek, hogy ami elromolhat, az el is romlik. Ha nem hal el annyi sejt, mint amennyi születik (mert az apoptózis valamelyik génje károsodik) – és erre ma már nagyon sok példa van –, akkor az egyensúly eltolódik, az adott szövetben, szervben egyre több lesz a sejt, így *daganat*, *tumor* keletkezik. Elmondhatjuk, hogy mai ismereteink szerint valószínűleg nincs olyan rosszindulatú daganat, amelynek kialakulásában ne az elhalás képességének elvesztése lenne az egyik meghatározó esemény. Tudjuk ugyanis, hogy a daganatok többlépcsős folyamat során alakulnak ki, egy-egy lépés mindig új molekuláris történéshez kötődik. Ma már ismerünk daganatkialakulási példát mindegyik apoptózis útvonal valamelyik tagjának kiesésére, illetve valamennyi elhalást gátló molekula túltermelésére.

Az egyensúly másik irányú eltolódása akkor jelentkezik, amikor a születő sejtek számánál naponta és rendszeresen több hal el. Sorvadásról, elégtelen működésről beszélünk, amelynek drámai megnyilvánulása például az **AIDS** (amikor a meghatározóan fontos védekező immunsejtekből lesz egyre

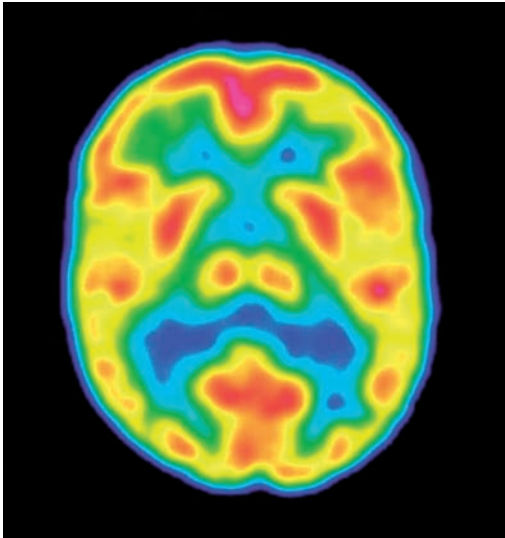
AIDS:

szerzett immunhiányos állapot az AIDS-vírusfertőzés (a retrovírusok egyik fajtája) következtében. A vírus a T limfociták egyik fajtáját, a CD4 helper sejteket fertőzi meg, és azokban egyéb történésen túl apoptózist vált ki. Egy idő után már nem csak a fertőzött limfociták halnak el, a szervezet nem tudja pótolni az elvesztetteket új sejtekkel, és a fertőzéseket nem tudja leküzdeni.

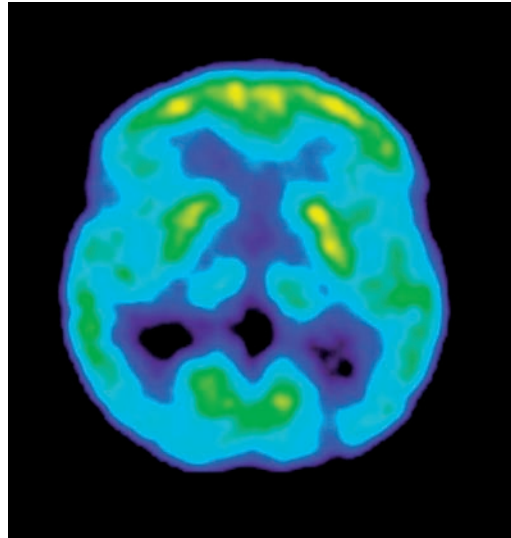


*Egészséges és tumoros mell röntgenképe
(DE OEC, Radiológia Klinika)*

Normál agy



Öregedési agysorvadás

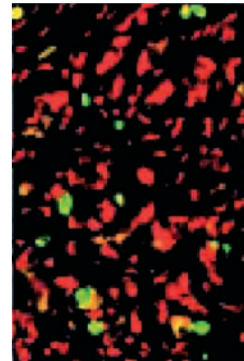
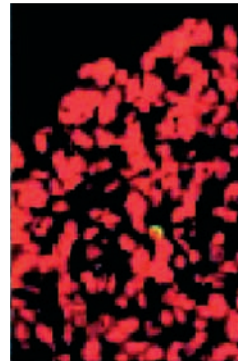
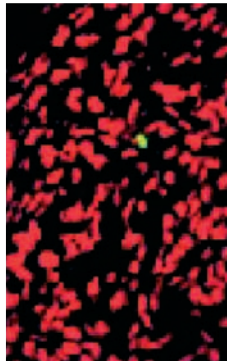
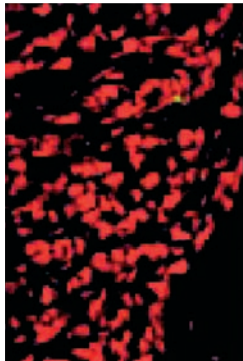


Agysorvadás: PET-kamerás
felvétel (DE OEC, PET Központ)

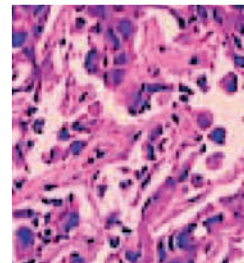
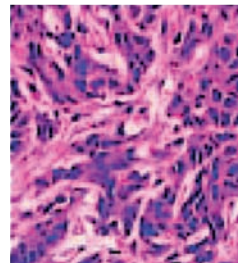
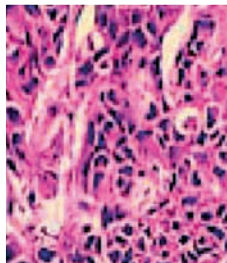
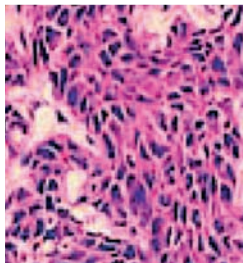
Tumorölés apoptózissal
© PNAS, 1993–2004

kevesebb, mert a vírusfertőzés miatt jóval több hal el apoptózissal belőlük, mint amennyi születik), ami Magyarországon szerencsére viszonylag kis számban fordul elő. Jóval nagyobb a száma a fokozódó sejtvészteség miatt bekövetkező idegrendszeri kórképekben szenvedőknek (**Parkinson-betegség,**

Apoptózis-festés



Szöveti festés

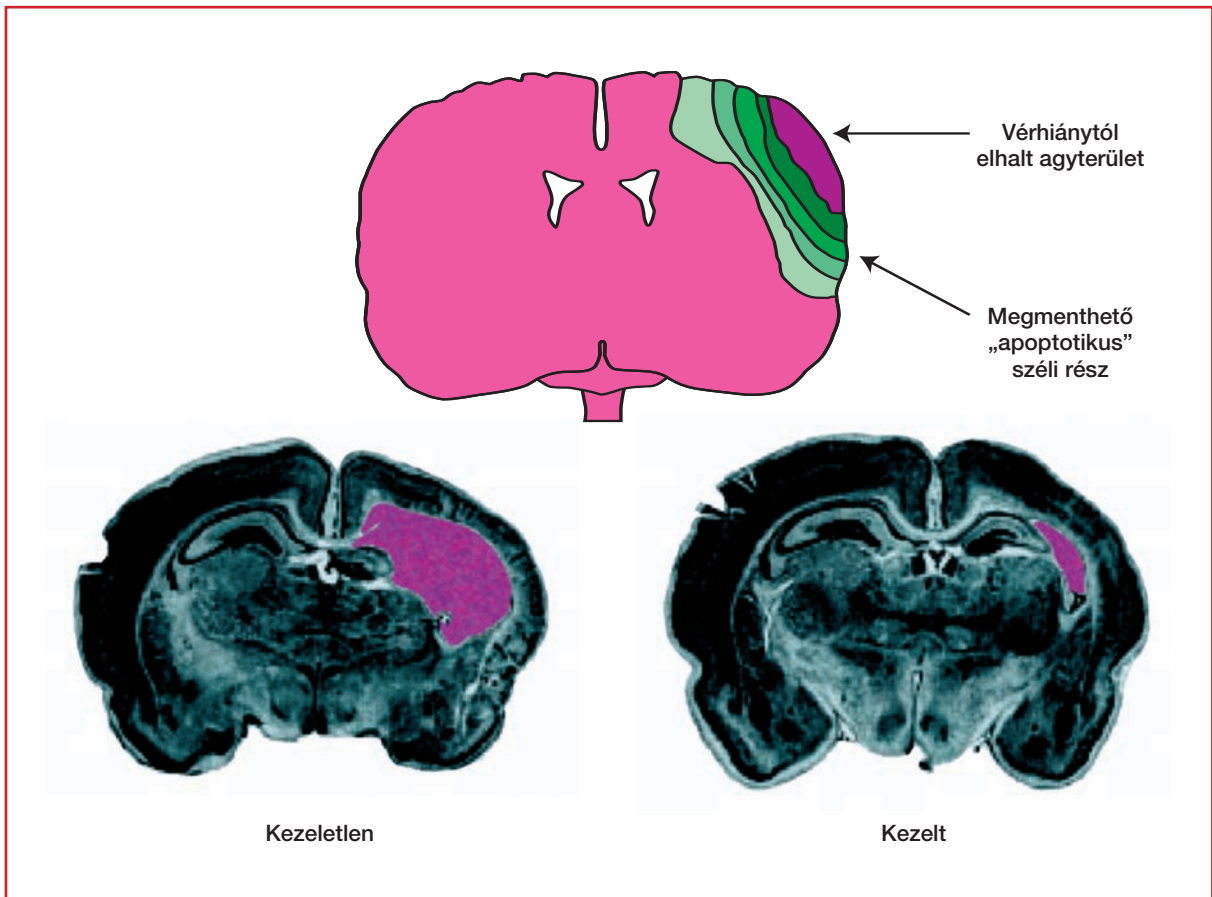


Kezeletlen kontroll

Radioterápia (RT)

Halál ligand (TRAIL)

Radioterápia (RT)
+
Halál ligand (TRAIL)



izomsorvadások, **Alzheimer-betegség** és mások). Az öregség (szenilitás) neuropszichiátriai jellemzői is részben a központi idegrendszer elemeinek apoptózisából vezethetők le.

Az apoptózis molekuláris részleteinek feltárása, illetve az a felismerés, hogy az elhalási folyamat zavara gyakran fontos kóroki tényező, új perspektívákat nyit a fenti, igen sok embert, családot érintő súlyos betegségek gyógyításában.

Kiderült, hogy a korábbi daganatellenes szerek jó része is apoptózissal öli el a tumorsejteket – ebből kiindulva azokat a korábbiaknál hatékonyabbá lehet tenni. Szerencsés körülmény, hogy a sejtekben, így a rákos sejtekben is többféle útvonalon indítható el az apoptózis, vagyis az egyik elvesztése esetén előlhetjük a sejteket egy másik apoptózis-útvonal igénybevételével, adott esetben specifikus apoptózis-fehérjék bekapcsolásával, beadásával. Ilyen a halál-receptorokra ható és a vérkeringésbe juttatható **TRAIL** fehérje, ami a normál sejtekre, úgy tűnik, nem vagy kevésbé hat, de előli a rosszindulatú sejteket.

Hatékony, terápiásan is alkalmazható *apoptózist gátló szerek* kifejlesztésére igen komoly gyógyszeripari fejlesztések kezdődtek, elsősorban az univerzális ölő molekulákkal, a kaszpázokkal szemben. Ezeknek a gátlószereknek az idejében való adagolásával igen nagymértékben csökkenthető az agyszövetek elhalása érelzáródáskor, amikor a nekrotikus réteget körülvevő apoptózissal elhaló sejtek menthetők meg.

Sejthalál-gátlás

Parkinson-kór:

krónikus, fokozatosan súlyosbodó idegrendszeri kórkép, amelyet a nyugvó állapotban lévő izmok mozgásszegénysége, fokozott tónusa és remegése jellemez. A tüneteket a dopamint termelő neuronok ismeretlen okból történő elvesztése (elhalása) okozza.

Alzheimer-kór:

az Alzheimer-demencia a központi idegrendszer egyik „zárványbetegsége”. Az idegsejtek közötti térben és az artériák falában fehérjemassza (amiloid), az idegsejtekben pedig neurofibrillum-gubancok, zárványok, testek mutathatók ki. Az Alzheimer-kórban szenvedők agyi funkciói egyre jobban beszűkülnek a fokozatosan zajló sejtesztés következtében.

TRAIL

(Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand); a sejtek elhalását kiváltó ligandcsalád egyik tagja, ami hasonlít az egyik legrégebben ismert elhalási faktorhoz, a tumor nekrosis faktorhoz.

A sejthalál társadalomfilozófiája, művészete

Elmondhatjuk, hogy a természetes sejthalál, az apoptózis egyik alapkőve lett sejtbilógiai ismereteinknek, az élettudományoknak, az orvosbilógiai gondolkodásnak. Jelentősek ugyanakkor a társadalomfilozófiai áthallások is. Sejtjeink az egyénben társadalmat alkotnak, egymásra hatnak, egymástól függnnek.

A tudomány és a művészet sokak által sokszor leírt szoros kapcsolata a sejthalált kutatók számára is segít távlatokban gondolkodni; ennek illusztrálására idézem emlékeztükbe Salvador Dalí *Végtelen talány* című alkotását.



Végtelen talány. Salvador Dalí festménye, 1938

Ajánlott irodalom

- Apfelbaum, Mark – Squidgirl, N.: Apoptosis and Marine Biology. Columbia University Press, 2003.
- Barna Gábor – Kopper László: Az apoptózis mitokondriális útja. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 101–124.
- Bauer I. Pál – Kénesi Erzsébet: A kaszpázok: az apoptózis szabályozói és megvalósítói. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 125–142.
- Brown, Guy C. – Nicholls, David G. – Cooper, Chris E.: Mitochondria and Cell Death. Princeton University Press, 1999.
- Clark, William R.: A Means to an End: The Biological Basis of Aging and Death. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- Fésüs László – Fenyőfalvi György: Az apoptózis mint terápiás célpont. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 415–430.
- Fésüs László – Tóth Réka – Mádi András: Az apoptóziskutatás története. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 15–34.
- Fodor András: Apoptózis az egyedfejlődésben. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 35–62.
- Gergely János: Antigénfelismerés és jelátvitel. *Térmetészt Világa*, 1998/11. 482–486.
- Hannun, Yusuf A. – Boustany, Rose-Mary: Apoptosis in Neurobiology. CRC Press, 1998.
- Kalden, Joachim Robert – Herrmann, Martin: Apoptosis and Autoimmunity. From Mechanisms to Treatments. Wiley-VCH, 2003.
- Klein, Georg: Vak akarát és önző DNS. Válogatott esszék. Bp.: Magvető, 2001.
- Kopper László: Apoptózis és a daganatok. *Magyar Onkológia*, 2003/2. 123–131.
- Kopper László: A sejtproliferáció és az apoptózis. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 181–206.
- Kopper László – Fésüs László (szerk.): Apoptózis. Bp.: Medicina, 2002.
- Kopper László – Peták István: Daganatok és apoptózis. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 383–414.
- Krajcsi Péter: A vírusok és az apoptózis. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 285–300.
- Lockshin, Richard A. – Zakeri, Zahra – Tilly, Jonathan L.: When Cells Die: A Comprehensive Evaluation of Apoptosis and Programmed Cell Death. Wiley-Liss, 1995.
- Mihalik Rudolf: Az apoptózis mérésének lehetőségei. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 431–458.
- Nagy Katalin – Mihalik Rudolf: Az ubikvitin-proteaszóma rendszer és az apoptózis. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 143–158.
- Nagy, László – Thomazy, Vilmos A. – Saydak, Margaret M. – Stein, Joseph P. – Davies, Peter J. A.: The promoter of the mouse tissue transglutaminase gene directs tissue-specific, retinoid-regulated and apoptosis-linked expression. *Cell Death and Differentiation*, 1997/4. 319–334.
- Nagy Péter: Apoptózis a májban. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 355–382.
- Nagy Zoltán – Simon László – ifj. Nemes Zoltán: Az apoptózis jelentősége az agyi iszkémiás szövetkárosodás kialakulásában. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 319–334.
- Nemes Zoltán, ifj.: Apoptózis a központi idegrendszerben. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 335–354.
- Peták István: Halálreceptorok, halálligandók. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 63–100.
- Sebestyén Anna: B-sejtek és az apoptózis. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 207–238.
- Sótonyi Péter – Szentmáryai István: Apoptózis a kardiovaszkuláris rendszerben. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 301–318.
- Szende Béla: Hormonterápia és apoptózis. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 267–284.
- Szondy Zsuzsa: Az apoptózis természetes gátlói. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 159–180.
- Szondy Zsuzsa: T-sejtek és az apoptózis. In: *Kopper László – Fésüs László* (szerk.): Apoptózis. 239–266.
- Weinberg, Robert A.: Ha egy sejt megkergül. Bp.: Vince K., 1999.

